



北海道公立大学法人
札幌医科大学
Sapporo Medical University

SAPPORO MEDICAL UNIVERSITY INFORMATION AND KNOWLEDGE REPOSITORY

Title 論文題目	TRPV1 antagonist treatment prevents the triggering of regional osteoporotic change and pain-like behavior in tail-suspended mice (尾部懸垂マウスにおける TRPV1 拮抗薬投与による局所性骨粗鬆化と疼痛行動の予防効果)
Author(s) 著 者	花香, 恵
Degree number 学位記番号	甲第 2992 号
Degree name 学位の種別	博士 (医学)
Issue Date 学位取得年月日	2018-03-31
Original Article 原著論文	札幌医学雑誌 第 87 巻 第 1 号 (平成 31 年 3 月) 掲載予定
Doc URL	
DOI	
Resource Version	Author Edition

学位論文の内容の要旨

報 告 番 号	甲第 2992 号	氏 名	花 香 恵
<p>論文題名</p> <p>TRPV1 antagonist treatment prevents the triggering of regional osteoporotic change and pain-like behavior in tail-suspended mice</p>			
<p>研究目的</p> <p>骨粗鬆症は骨脆弱性骨折の骨代謝疾患であるとともに、骨格の機能障害や疼痛を生じる運動器疾患である。これまでに閉経性骨粗鬆症モデルである卵巣摘除マウスを用いて疼痛発症機序の解析を行い、骨粗鬆症状態において酸性環境や炎症性サイトカインの増強、ATP 増強を認め、それにより疼痛行動が誘発されること、骨粗鬆症治療薬による骨代謝の改善で疼痛が改善されることを報告している。臨床においては CRPS など局所性の骨粗鬆化と疼痛を有する疾患を経験しており、尾部懸垂マウスを用いて非荷重性骨粗鬆化における疼痛発生機序および侵害受容体と骨代謝の関連を検討した。-----</p>			
<p>研究方法</p> <p>雄 8 週齢マウスを用いて、尾部を懸垂し後肢の非荷重性骨粗鬆症モデルを作成した。過去の報告では、2 週間の尾部懸垂で後肢のみの局所性骨粗鬆化が完成するとされている。本モデルを用いて先行研究で、骨粗鬆化に伴い痛み疼痛行動が誘発されること、再荷重で骨粗鬆化が改善する可逆性モデルであること、骨粗鬆症治療薬で疼痛と骨粗鬆化が改善することを報告している。このモデルを使用し、尾部懸垂における非荷重性骨粗鬆化による骨代謝マーカーの発現、疼痛行動、疼痛関連炎症サイトカインの発現、侵害受容体の発現を評価し、局所性骨粗鬆化における骨代謝と疼痛の関連を評価した。さらに、尾部懸垂中に 2 週間、酸受容体である TRPV1 受容体の拮抗薬(SB366791)投与を行い、骨代謝マーカーの発現、疼痛行動、骨量を評価し、骨粗鬆化と疼痛に対する作用を検討した。-----</p>			
<p>研究成績及び考察</p> <p>尾部懸垂における非荷重性骨粗鬆化モデルでは骨粗鬆化の生じている後肢のみで炎症性サイトカインの発現増強を認めた。また、骨組織内に TRPV1, ASIC, P2X2/3 受容体の発現を呈していた。これら TRPV1, ASIC, P2X2/3 受容体の拮抗薬を投与することで一時的な疼痛の改善と骨代謝マーカーの改善を認めた。さらに、2 週間の尾部懸垂中に TRPV1</p>			

拮抗薬を投与した検討では、尾部懸垂のみの Vehicle 群では、尾部懸垂に伴い疼痛行動の増強と骨代謝マーカーの発現増強を認めたが、TRPV1 拮抗薬投与群では疼痛行動の誘発と骨代謝マーカーの発現増強が有意に抑制されていた。骨量の低下や TRAP5b の亢進も TRPV1 拮抗薬投与群では抑制されていた。尾部懸垂モデルにおける骨粗鬆化を呈する病態において、酸受容体である TRPV1 受容体の拮抗薬は疼痛発生の予防効果と局所性骨粗鬆化の予防効果を呈すると考えられた。-----

結論

尾部懸垂モデルにおける骨粗鬆化を呈する病態において、骨組織内に TRPV1、ASIC、P2X2/3 受容体が発現しており、これらの拮抗薬投与で疼痛と骨代謝マーカーの発現増強が改善することから、局所性骨粗鬆化において酸受容体拮抗薬は疼痛だけでなく骨代謝にも作用し、疼痛と骨粗鬆化の予防効果を呈する可能性があると考えられた。-----

論文審査の要旨及び担当者

平成 30 年 1 月 22 日提出

(平成 30 年 3 月 31 日授与)

報告番号	甲第 2992 号	氏 名	花香 恵
論文審査 担 当 者	主査 教授 山下 敏彦	副査 教授 藤宮峯子	
	副査 教授 堀尾嘉幸	委員 教授 長峯隆	

論文題名	TRPV1 antagonist treatment prevents the triggering of regional osteoporotic change and pain-like behavior in tail-suspended mice (尾部懸垂マウスにおける TRPV1 拮抗薬投与による局所性骨粗鬆化と疼痛行動の予防効果)
結果の要旨 本研究では、尾部懸垂における非荷重性骨粗鬆化モデルにおいて、骨粗鬆化の生じている後肢のみで炎症性サイトカインの発現増強を認めた。また、骨組織内に TRPV1, ASIC, P2X2/3 の発現を認め、これらの拮抗薬を投与することで一時的な疼痛の改善と骨代謝マーカーの発現増強の改善を認めた。さらに、尾部懸垂中に TRPV1 拮抗薬を投与することで、疼痛発生と局所性骨粗鬆化の双方の予防効果が得られ、TRPV1, ASIC, P2X は疼痛と骨代謝の双方に作用すると考えられた。これまで局所性骨粗鬆化における骨組織内での TRPV1, ASIC, P2X2/3 の発現の報告はなく、臨床において CRPS など局所性の骨粗鬆化と疼痛を認める疾患では、これらが関与し骨粗鬆化と疼痛を増強させている可能性が示唆された。以上の研究、質疑応答の結果を踏まえ、審査委員全員から本論文は医学博士の論文に値すると評価された。	

